

日本国特許庁
JAPAN PATENT OFFICE

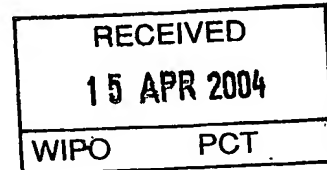
Rec'd PCT
PCT/JPO3/15402
02 JUN 2005
02.12.03
10/537227

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出願年月日
Date of Application: 2002年12月 4日

出願番号
Application Number: 特願2002-352186
[ST. 10/C]: [JP2002-352186]



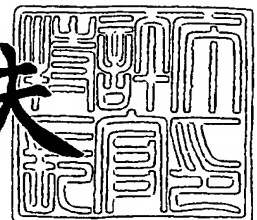
出願人
Applicant(s): エーザイ株式会社

PRIORITY DOCUMENT
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH
RULE 17.1(a) OR (b)

2004年 4月 1日

特許庁長官
Commissioner,
Japan Patent Office

今井康夫



出証番号 出証特2003-3109485

【書類名】 特許願

【整理番号】 EP02YTL041

【提出日】 平成14年12月 4日

【あて先】 特許庁長官 殿

【国際特許分類】 C07D473/00
A61K 31/522

【発明者】

【住所又は居所】 茨城県つくば市松代 4 - 9 - 1 0 ライフスクエア手代木
F - 2 0 5

【氏名】 吉良 和信

【発明者】

【住所又は居所】 茨城県土浦市乙戸南 2 - 2 0 - 2 2

【氏名】 クラーク リチャード

【発明者】

【住所又は居所】 茨城県牛久市栄町 2 - 3 5 - 1 2

【氏名】 生田 博憲

【発明者】

【住所又は居所】 茨城県つくば市春日 2 - 4 6 - 2 パークヒルズやまのい
ソフィア館 7 0 5 号

【氏名】 吉川 誠二

【発明者】

【住所又は居所】 茨城県土浦市大字常名 8 2 0 - 1

【氏名】 安田 信之

【発明者】

【住所又は居所】 茨城県牛久市田宮 2 丁目 3 9 番 1 号 エステスクエア 3 -
4 0 6

【氏名】 長倉 廷

【発明者】

【住所又は居所】 茨城県つくば市吾妻 3 丁目 1 9 - 1 パークヒル吾妻 3
- 3 0 4

【氏名】 山崎 一斗

【発明者】

【住所又は居所】 茨城県つくば市東 2 - 2 - 1 シャトー東 2 0 1

【氏名】 井上 敬

【特許出願人】

【識別番号】 000000217

【住所又は居所】 東京都文京区小石川 4 丁目 6 番 1 0 号

【氏名又は名称】 エーザイ株式会社

【代表者】 内藤 晴夫

【手数料の表示】

【予納台帳番号】 004983

【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

【物件名】 明細書 1

【物件名】 要約書 1

【プルーフの要否】 要

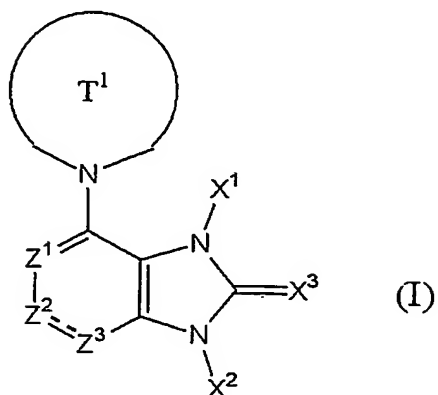
【書類名】 明細書

【発明の名称】 1, 3 ジヒドロイミダゾール縮合環化合物

【特許請求の範囲】

【請求項 1】 一般式

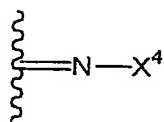
【化 1】



〔式中、 T^1 は、環中 1 または 2 個の窒素原子を含む、置換基を有していてもよい単環式または二環式である 4～12 員複素環を意味する；

X^3 は、酸素原子、硫黄原子または式

【化 2】



を意味する；

X^4 は、水素原子、置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基、置換基を有していてもよい C_{3-8} シクロアルキル基または置換基を有していてもよい C_{6-10} アリール C_{1-6} アルキル基を意味する；

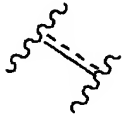
X^1 は、置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基、置換基を有していてもよい C_{2-6} アルケニル基、置換基を有していてもよい C_{2-6} アルキニル基、置換基を有していてもよい C_{6-10} アリール基、置換基を有していてもよい 5～10 員ヘテロアリール基、置換基を有していてもよい C_{6-10} アリール C_{1-6} アルキル基または置換基を有していてもよい 5～10 員ヘテロアリール C_{1-6} アルキル基を意味する；

Z^1 は、窒素原子または式 $-CR^3=$ を意味する；

Z^2 および Z^3 は、それぞれ独立して窒素原子、式 $-CR^1=$ 、カルボニル基または式 $-NR^2-$ を意味する；

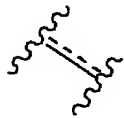
式

【化3】



は二重結合または単結合を意味する；式

【化4】



が二重結合の場合、 Z^2 および Z^3 は、それぞれ独立して窒素原子、式 $-CR^1=$ を意味する；

R^1 、 R^2 、 R^3 および X^2 はそれぞれ独立して水素原子、置換基を有していてもよい4～8員ヘテロ環式基または式 $-A^0-A^1-A^2$ で表わされる基を意味する；

A^0 は、単結合、下記置換基A群から選ばれる1～3個の基を有していてもよい C_1-6 アルキレン基を意味する；

A^1 は単結合、酸素原子、硫黄原子、スルフィニル基、スルホニル基、カルボニル基、式 $-O-CO-$ 、式 $-CO-O-$ 、式 $-NR^A-$ 、式 $-CO-NR^A-$ 、式 $-NR^A-CO-$ 、式 $-SO_2-NR^A-$ または式 $-NR^A-SO_2-$ を意味する；

A^2 および R^A は、それぞれ独立して水素原子、シアノ基、 C_1-6 アルキル基、 C_3-8 シクロアルキル基、 C_2-6 アルケニル基、 C_2-6 アルキニル基、 C_6-10 アリール基、5～10員ヘテロアリール基、4～8員ヘテロ環式基、 C_6-10 アリール C_1-6 アルキル基を意味する；

ただし、 A^2 および R^A はそれぞれ独立して下記置換基A群から選ばれる1～3

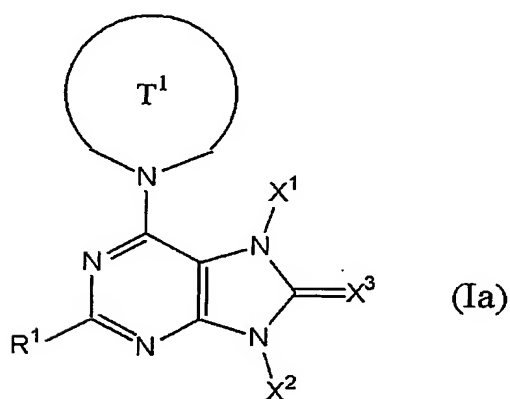
個の基を有していてもよい。

<置換基A群>

置換基A群は、水酸基、メルカプト基、シアノ基、ハロゲン原子、C₁－6アルキル基、C₃－8シクロアルキル基、C₂－6アルケニル基、C₂－6アルキニル基、C₆－10アリール基、5～10員ヘテロアリール基、4～8員ヘテロ環式基、C₁－6アルコキシ基、C₁－6アルキルチオ基、式－NR^{B4}－R^{B5}（式中、R^{B4}およびR^{B5}は水素原子またはC₁－6アルキル基を意味する。））、式－CO－R^{B6}（式中、R^{B6}は、1－ピロリジニル基、1－モルフォリニル基、1－ピペラジニル基または1－ピペリジル基を意味する。））、式－CO－R^B－R^{B2}（式中、R^Bは、単結合、酸素原子または式－NR^{B3}－を意味する。R^{B2}およびR^{B3}は、それぞれ独立して水素原子、C₁－6アルキル基、C₃－8シクロアルキル基、C₂－6アルケニル基、C₂－6アルキニル基、C₆－10アリール基、5～10員ヘテロアリール基、C₆－10アリールC₁－6アルキル基または5～10員ヘテロアリールC₁－6アルキル基を意味する。）で表わされる化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

【請求項2】一般式

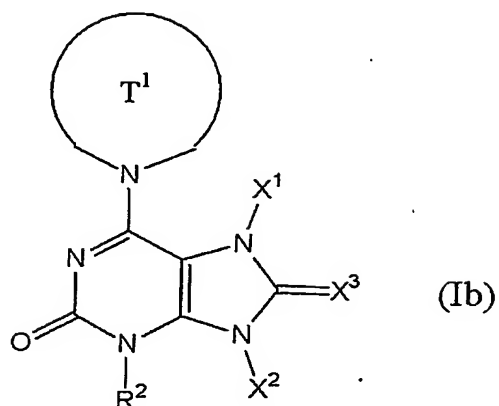
【化5】



〔式中、T¹、R¹、X¹、X²およびX³は請求項1記載のT¹、R¹、X¹、X²およびX³と同意義を示す。〕で表わされる化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

【請求項3】一般式

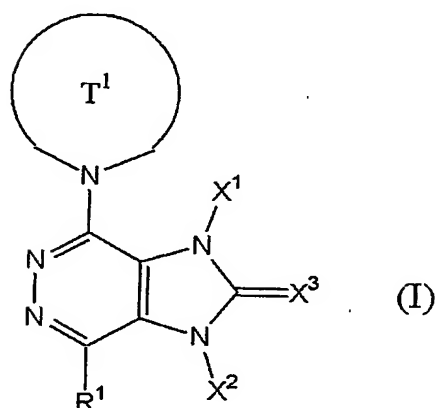
【化6】



〔式中、 T^1 、 R^2 、 X^1 、 X^2 および X^3 は請求項1記載の T^1 、 R^2 、 X^1 、 X^2 および X^3 と同意義を示す。〕で表わされる化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

【請求項4】一般式

【化7】



〔式中、 T^1 、 R^1 、 X^1 、 X^2 および X^3 は請求項1記載の T^1 、 R^1 、 X^1 、 X^2 および X^3 と同意義を示す。〕で表わされる化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

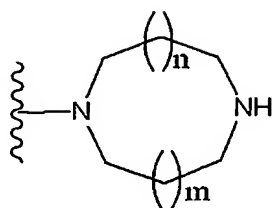
【請求項5】

X^3 が酸素原子である請求項1～4いずれか1項記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

【請求項6】

T^1 が、置換基を有していてもよい式

【化 8】



(式中、 n および m はそれぞれ独立して 0 または 1 を意味する。) で表わされる基、置換基を有していてもよいアゼチジン-1-イル基、置換基を有していてもよいピロリジン-1-イル基または置換基を有していてもよいピペリジン-1-イル基である請求項 1～5 いずれか 1 項記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

【請求項 7】

T^1 がピペラジン-1-イル基または 3-アミノ-ピペリジン-1-イル基である請求項 1～5 いずれか 1 項記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

【請求項 8】

T^1 がピペラジン-1-イル基である請求項 1～5 いずれか 1 項記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

【請求項 9】

X^1 が式 $-X^{10}-X^{11}$ (式中、 X^{10} は単結合または置換基を有していてもよいメチレン基を意味する； X^{11} は置換基を有していてもよい C_{2-6} アルケニル基、置換基を有していてもよい C_{2-6} アルキニル基または置換基を有していてもよいフェニル基を意味する。) で表わされる基である請求項 1～8 いずれか 1 項記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

【請求項 10】

X^1 が 2-ブチン-1-イル基である請求項 1～8 いずれか 1 項記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

【請求項 11】

X^1 が 3-メチル-2-ブテン-1-イル基である請求項 1～8 いずれか 1 項記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

【請求項 12】

置換基B群が水酸基、フッ素原子、塩素原子、メチル基、エチル基、フルオロメチル基、ビニル基、メトキシ基、エトキシ基、アセチル基、シアノ基、ホルミル基およびC₂—7アルコキシカルボニル基からなる群を意味し、X¹が上記置換基B群から選ばれる1～3個の基を有していてもよいフェニル基または上記置換基B群から選ばれる1～3個の基を有していてもよいベンジル基である請求項1～8いずれか1項記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

【請求項 13】

置換基B_a群が水酸基、シアノ基、ハロゲン原子、C₁—6アルコキシ基、フェニル基、フェニルオキシ基、式—CO—R^{E6}（式中、R^{E6}は1—ピロリジニル基、1—モルフォリニル基、1—ピペラジニル基または1—ピペリジル基を意味する。）で表わされる基および式—CO—R^E—R^{E4}（式中、R^Eは単結合、酸素原子、式—NR^{E5}—を意味し、R^{E4}およびR^{E5}はそれぞれ独立して水素原子、C₁—6アルキル基またはC₃—8シクロアルキル基を意味する。）で表わされる基からなる群を意味し、X²が水素原子、上記置換基B_a群から選ばれる1～3個の基を有していてもよいC₁—6アルキル基、上記置換基B_a群から選ばれる1～3個の基を有していてもよいC₂—6アルケニル基、上記置換基B_a群から選ばれる1～3個の基を有していてもよいC₁—6アルキニル基または上記置換基B_a群から選ばれる1～3個の基を有していてもよいC₆—10アリールC₁—6アルキル基である請求項1～12いずれか1項記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

【請求項 14】

R¹が式—A¹⁰—A¹¹（式中、A¹⁰は酸素原子または硫黄原子を意味し、A¹¹は、置換基C群から選ばれる1～3個の基を有していてもよいC₁—6アルキル基、置換基C群から選ばれる1～3個の基を有していてもよいC₃—8シクロアルキル基または置換基C群から選ばれる1～3個の基を有していてもよいフェニル基を意味する。）である請求項1～13いずれか1項記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

<置換基C群>

水酸基、シアノ基、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルコキシ基、式 $-CO-R^{B6}$ （式中、 R^{B6} は1-ピロリジニル基、1-モルフォリニル基、1-ピペラジニル基または1-ピペリジル基を意味する。）で表わされる基および式 $-CO-R^{B4}$ （式中、 R^B は単結合、酸素原子、式 $-NR^{B5}-$ を意味し、 R^{B4} および R^{B5} はそれぞれ独立して水素原子、 C_{1-6} アルキル基または C_{3-8} シクロアルキル基を意味する。）で表わされる基からなる群。

【請求項15】

A¹¹が、請求項14記載の置換基C群から選ばれる1個の基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基、請求項14記載の置換基C群から選ばれる1個の基を有していてもよい C_{3-8} シクロアルキル基または置換基C群から選ばれる1個の基を有していてもよいフェニル基である請求項14記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

【請求項16】

置換基C群が C_{2-7} アルコキシカルボニル基、 $-CONH_2$ またはカルボキシ基である請求項14または15記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

【請求項17】

A¹⁰が酸素原子である請求項14～16いずれか1項記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

【請求項18】

R¹がシアノ基、水素原子または C_{1-6} アルキル基である請求項1～17いずれか1項記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

【請求項19】 請求項1記載の化合物を含有してなるジペプチジルペプチダーゼIV阻害剤。

【請求項20】 請求項1記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物と製剤化補助剤からなる医薬組成物。

【請求項21】 請求項1記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物を含有してなる糖尿病疾患の予防または治療剤。

【請求項22】 請求項1記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物を含

有してなる糖尿病、肥満、高脂血症、AIDS、骨粗鬆症、消化管障害、血管新生、不妊症、炎症性疾患、アレルギー性疾患またはガンの予防または治療剤、免疫調整剤、ホルモン調節剤あるいは抗リウマチ剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】

本発明は、DPP IV 阻害作用を有する新規化合物に関する物であり、特に DPP IV 阻害剤として有用な 1, 3 ジヒドロイミダゾール縮合環化合物に関する。

【0002】

【従来の技術】

ジペプチジルペプチダーゼ IV (Dipeptidyl peptidase-IV: DPP IV) は、ポリペプチド鎖の遊離 N 末端から $-X-Pro$ (X はいかなるアミノ酸でもよい) のジペプチドを特異的に加水分解するセリンプロテアーゼの 1 種である。食後に腸管より分泌されるグルコース依存的インスリン分泌刺激ホルモン、つまり、インクレチン (GLP-1; Glucagon-Like Peptide-1 and GIP; Glucose-dependent Insulinotropic Polypeptide) は、DPP IV によって、速やかに分解、不活性化される。この DPP IV による分解を抑制することで、インクレチン (GLP-1 及び GIP) による作用は増強され、グルコース刺激による膵 β 細胞からのインスリン分泌は亢進する。その結果、経口糖負荷試験後の高血糖を改善することが明らかにされている (非特許文献 1 参照)。また、GLP-1 が食欲、摂食量抑制効果への関与、また GLP-1 の膵 β 細胞の分化、増殖促進作用にもとづく β 細胞保護作用も明らかにされている。

これらのことより DPP IV 阻害剤が、肥満、糖尿病などの GLP-1、GIP が関与する疾患に対する有用な治療剤、予防剤となりうることを期待できる。

【0003】

さらに、以下に記す様々な疾患とジペプチジルペプチダーゼ IV の関連性が報告されており、これらのことから DPP IV 阻害がそれらの治療剤となりうることを期待できる。

- (1) A I D S の予防、治療剤 (非特許文献 2 参照)
- (2) 骨粗鬆症の予防、治療剤 (非特許文献 3 参照)
- (3) 消化管障害 (intestinal disorder) の予防、治療剤 (非特許文献 4 参照)
- (4) 糖尿病、肥満、高脂血症の予防、治療剤 (非特許文献 5, 6 参照)
- (5) 血管新生の予防、治療剤 (非特許文献 7 参照)
- (6) 不妊症の予防、治療剤 (特許文献 1 参照)
- (7) 炎症性疾患、自己免疫疾患、慢性関節リウマチの予防、治療剤 (非特許文献 8 参照)
- (8) ガンの予防、治療剤 (非特許文献 9、1 0 参照)

【 0 0 0 4 】

D P P I V 阻害剤としては、いくつか知られているが (特許文献 2 ~ 1 1 参照)、1, 3 ジヒドロイミダゾール縮合環を有する D P P I V 阻害剤は知られていない。

【 0 0 0 5 】

[非特許文献 1]

Diabetologia 1999 Nov;42(11):1324-31

[非特許文献 2]

Science, 262, 2045-2050, 1993.

[非特許文献 3]

Clinical chemistry, 34, 2499-2501, 1988.

[非特許文献 4]

Endocrinology, 141, 4013-4020, 2000.

[非特許文献 5]

Diabetes, 47, 1663-1670, 1998,

[非特許文献 6]

Life Sci;66(2):91-103, 2000

[非特許文献 7]

Agents and actions, 32, 125-127, 1991.

[非特許文献 8]

2001, 166, 2041-2048, The Journal of Immunology.

[非特許文献 9]

Br J Cancer 1999 Mar;79(7-8):1042-8,

[非特許文献 1 0]

J Androl 2000 Mar-Apr;21(2):220-6

【 0 0 0 6】

[特許文献 1]

WO 0 0 / 5 6 2 9 6

[特許文献 2]

米国公開 2 0 0 1 0 2 0 0 0 6 号

[特許文献 3]

米国特許 6, 3 0 3, 6 6 1 号

[特許文献 4]

米国特許 6, 0 1 1, 1 5 5 号

[特許文献 5]

米国特許 5 5 4 3 3 9 6 号

[特許文献 6]

WO 0 2 / 0 2 5 6 0

[特許文献 7]

WO 0 0 / 3 4 2 4 1

[特許文献 8]

WO 9 9 / 6 1 4 3 1

[特許文献 9]

WO 9 9 / 6 7 2 7 9

[特許文献 1 0]

WO 9 7 / 4 0 8 3 2

[特許文献 1 1]

WO 9 5 / 2 9 6 9 1

[特許文献 12]

WO02/068420

【0007】

【発明が解決しようとする課題】

上記のごとく、医薬として有用な DPP IV 阻害作用を有する化合物の提供が切望されている。しかしながら、優れた DPP IV 阻害作用を示し、かつ、医薬としても有用性が高く臨床で有効に作用する化合物は未だ見出されていない。すなわち、本発明の目的は、糖尿病疾患などの治療・予防・改善剤として有用な DPP IV 阻害作用を有する化合物を探索し、見出すことにある。

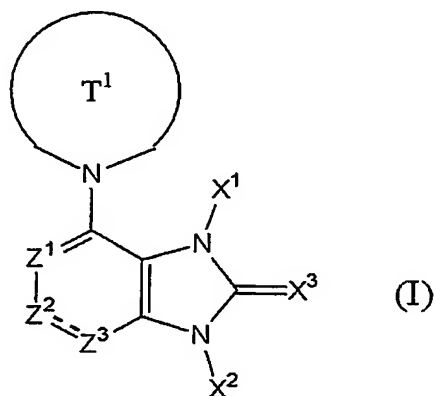
【課題を解決するための手段】

本発明者らは上記事情に鑑みて鋭意研究を行った結果、新規な 1, 3 ジヒドロイミダゾール縮合環化合物を合成することに成功し、これらの化合物が優れた DPP IV 阻害作用を有することを見出し、本発明を完成した。

すなわち本発明の特徴は、

< 1 > 一般式

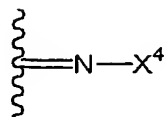
【化 9】



〔式中、 T^1 は、環中 1 または 2 個の窒素原子を含む、置換基を有していてもよい単環式または二環式である 4 ～ 12 員複素環を意味する；

X^3 は、酸素原子、硫黄原子または式

【化10】



を意味する；

X^4 は、水素原子、置換基を有していてもよい C_1-6 アルキル基、置換基を有していてもよい C_3-8 シクロアルキル基または置換基を有していてもよい C_6-10 アリール C_1-6 アルキル基を意味する；

X^1 は、置換基を有していてもよい C_1-6 アルキル基、置換基を有していてもよい C_2-6 アルケニル基、置換基を有していてもよい C_2-6 アルキニル基、置換基を有していてもよい C_6-10 アリール基、置換基を有していてもよい $5-10$ 員ヘテロアリール基、置換基を有していてもよい C_6-10 アリール C_1-6 アルキル基または置換基を有していてもよい $5-10$ 員ヘテロアリール C_1-6 アルキル基を意味する；

Z^1 は、窒素原子または式 $-\text{CR}^3=$ を意味する；

Z^2 および Z^3 は、それぞれ独立して窒素原子、式 $-\text{CR}^1=$ 、カルボニル基または式 $-\text{NR}^2-$ を意味する；

式

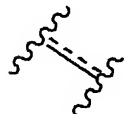
【化11】



は二重結合または単結合を意味する；

式

【化12】



が二重結合の場合、 Z^2 および Z^3 は、それぞれ独立して窒素原子、式 $-\text{CR}^1=$ を意味する；

R^1 、 R^2 、 R^3 および X^2 はそれぞれ独立して水素原子、置換基を有していてもよい 4～8 員ヘテロ環式基または式 $-A^0-A^1-A^2$ で表わされる基を意味する；

A^0 は、単結合、下記置換基 A 群から選ばれる 1～3 個の基を有していてもよい C_1-6 アルキレン基を意味する；

A^1 は単結合、酸素原子、硫黄原子、スルフィニル基、スルホニル基、カルボニル基、式 $-O-CO-$ 、式 $-CO-O-$ 、式 $-NR^A-$ 、式 $-CO-NR^A-$ 、式 $-NR^A-CO-$ 、式 $-SO_2-NR^A-$ または式 $-NR^A-SO_2-$ を意味する；

A^2 および R^A は、それぞれ独立して水素原子、シアノ基、 C_1-6 アルキル基、 C_3-8 シクロアルキル基、 C_2-6 アルケニル基、 C_2-6 アルキニル基、 C_6-10 アリール基、5～10 員ヘテロアリール基、4～8 員ヘテロ環式基、 C_6-10 アリール C_1-6 アルキル基を意味する；

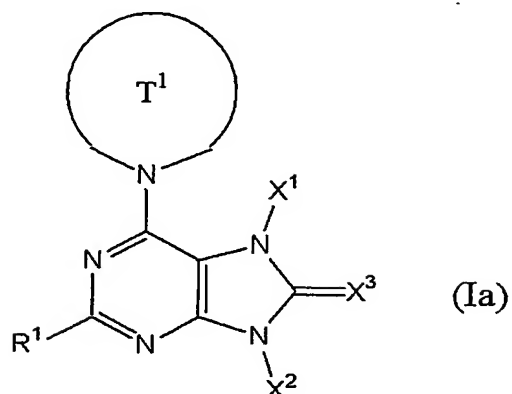
ただし、 A^2 および R^A はそれぞれ独立して下記置換基 A 群から選ばれる 1～3 個の基を有していてもよい；

<置換基 A 群>

置換基 A 群は、水酸基、メルカプト基、シアノ基、ハロゲン原子、 C_1-6 アルキル基、 C_3-8 シクロアルキル基、 C_2-6 アルケニル基、 C_2-6 アルキニル基、 C_6-10 アリール基、5～10 員ヘテロアリール基、4～8 員ヘテロ環式基、 C_1-6 アルコキシ基、 C_1-6 アルキルチオ基、式 $-NR^{B4}-R^{B5}$ (式中、 R^{B4} および R^{B5} は水素原子または C_1-6 アルキル基を意味する。)、式 $-CO-R^{B6}$ (式中、 R^{B6} は、1-ピロリジニル基、1-モルフォリニル基、1-ピペラジニル基または 1-ピペリジル基を意味する。)、式 $-CO-R^B-R^{B2}$ (式中、 R^B は、単結合、酸素原子または式 $-NR^{B3}-$ を意味する。 R^{B2} および R^{B3} は、それぞれ独立して水素原子、 C_1-6 アルキル基、 C_3-8 シクロアルキル基、 C_2-6 アルケニル基、 C_2-6 アルキニル基、 C_6-10 アリール基、5～10 員ヘテロアリール基、 C_6-10 アリール C_1-6 アルキル基または 5～10 員ヘテロアリール C_1-6 アルキル基を意味する。) で表わされる化合物もしくはその塩またはそれらの水和物；

< 2 >一般式

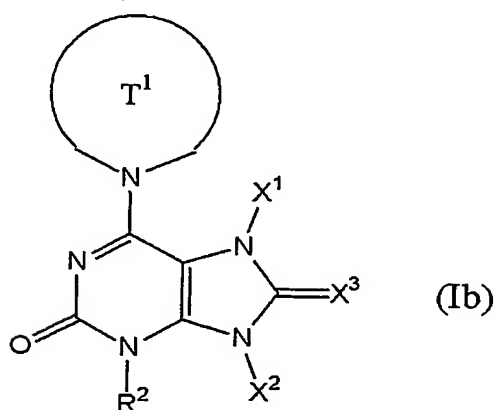
【化13】



〔式中、 T^1 、 R^1 、 X^1 、 X^2 および X^3 は前記< 1 >記載の T^1 、 R^1 、 X^1 、 X^2 および X^3 と同意義を示す。〕で表わされる化合物もしくはその塩またはそれらの水和物；

< 3 >一般式

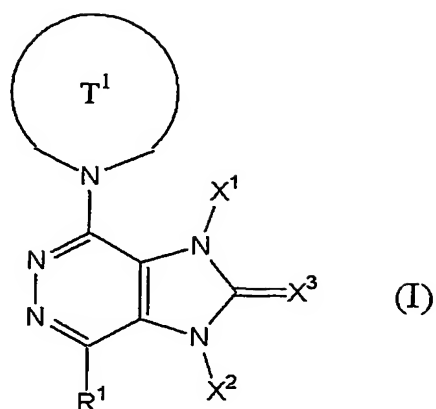
【化14】



〔式中、 T^1 、 R^2 、 X^1 、 X^2 および X^3 は前記< 1 >記載の T^1 、 R^2 、 X^1 、 X^2 および X^3 と同意義を示す。〕で表わされる化合物もしくはその塩またはそれらの水和物；

< 4 >一般式

【化15】



〔式中、 T^1 、 R^1 、 X^1 、 X^2 および X^3 は前記<1>記載の T^1 、 R^1 、 X^1 、 X^2 および X^3 と同意義を示す。〕で表わされる化合物もしくはその塩またはそれらの水和物；

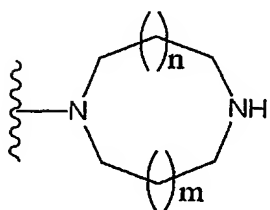
<5>

X^3 が酸素原子である前記<1>～<4>いずれか1記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物；

<6>

T^1 が、置換基を有していてもよい式

【化16】



（式中、 n および m はそれぞれ独立して0または1を意味する。）で表わされる基、置換基を有していてもよいアゼチジン-1-イル基、置換基を有していてもよいピロリジン-1-イル基または置換基を有していてもよいピペリジン-1-イル基である前記<1>～<5>いずれか1記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物；

<7>

T^1 がピペラジン-1-イル基または3-アミノピペリジン-1-イル基である前記<1>～<5>いずれか1記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水

和物；

< 8 >

T¹ がピペラジン-1-イル基である前記< 1 >~< 5 >いずれか 1 記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物；

< 9 >

X¹ が式-X¹⁰-X¹¹ (式中、X¹⁰ は単結合または置換基を有していてもよいメチレン基を意味する；X¹¹ は置換基を有していてもよいC₂₋₆ アルケニル基、置換基を有していてもよいC₂₋₆ アルキニル基または置換基を有していてもよいフェニル基を意味する。) で表わされる基である前記< 1 >~< 8 >いずれか 1 記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物；

< 10 >

X¹ が2-ブチン-1-イル基である前記< 1 >~< 8 >いずれか 1 記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物；

< 11 >

X¹ が3-メチル-2-ブテン-1-イル基である前記< 1 >~< 8 >いずれか 1 記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物；

< 12 >

置換基B群が水酸基、フッ素原子、塩素原子、メチル基、エチル基、フルオロメチル基、ビニル基、メトキシ基、エトキシ基、アセチル基、シアノ基、ホルミル基およびC₂₋₇ アルコキシカルボニル基からなる群を意味し、X¹ が上記置換基B群から選ばれる1~3個の基を有していてもよいフェニル基または上記置換基B群から選ばれる1~3個の基を有していてもよいベンジル基である前記< 1 >~< 8 >いずれか 1 記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物；

< 13 >

置換基B_a群が水酸基、シアノ基、ハロゲン原子、C₁₋₆ アルコキシ基、フェニル基、フェニルオキシ基、式-CO-RE₆ (式中、RE₆ は1-ピロリジニル基、1-モルフォリニル基、1-ピペラジニル基または1-ピペリジル基を意味する。) で表わされる基および式-CO-RE-RE₄ (式中、RE は単結合、酸素原子、式-NRE₅-を意味し、RE₄ およびRE₅ はそれぞれ独立して

水素原子、 C_{1-6} アルキル基または C_{3-8} シクロアルキル基を意味する。) で表わされる基からなる群を意味し、 X^2 が水素原子、上記置換基B a群から選ばれる1~3個の基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基、上記置換基B a群から選ばれる1~3個の基を有していてもよい C_{2-6} アルケニル基、上記置換基B a群から選ばれる1~3個の基を有していてもよい C_{1-6} アルキニル基または上記置換基B a群から選ばれる1~3個の基を有していてもよい C_{6-10} アリール C_{1-6} アルキル基である前記<1>~<12>いずれか1記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物;

<14>

R^1 が式- $A^{10}-A^{11}$ (式中、 A^{10} は酸素原子または硫黄原子を意味し、 A^{11} は、置換基C群から選ばれる1~3個の基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基、置換基C群から選ばれる1~3個の基を有していてもよい C_{3-8} シクロアルキル基または置換基C群から選ばれる1~3個の基を有していてもよいフェニル基を意味する。) である前記<1>~<13>いずれか1記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物;

<置換基C群>

水酸基、シアノ基、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルコキシ基、式- $CO-R^{B6}$ (式中、 R^{B6} は1-ピロリジニル基、1-モルフォリニル基、1-ピペラジニル基または1-ピペリジル基を意味する。) で表わされる基および式- $CO-R^B-R^{B4}$ (式中、 R^B は単結合、酸素原子、式- $NR^{B5}-$ を意味し、 R^{B4} および R^{B5} はそれぞれ独立して水素原子、 C_{1-6} アルキル基または C_{3-8} シクロアルキル基を意味する。) で表わされる基からなる群;

<15>

A^{11} が、前記<14>記載の置換基C群から選ばれる1個の基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基、前記<14>記載の置換基C群から選ばれる1個の基を有していてもよい C_{3-8} シクロアルキル基または置換基C群から選ばれる1個の基を有していてもよいフェニル基である前記<14>記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物;

<16>

置換基C群がC₂ - 7 アルコキシカルボニル基、-CONH₂ またはカルボキシル基である前記<14>または<15>記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物；

<17>

A¹⁰ が酸素原子である前記<14>~<16>いずれか1記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物；

<18>

R¹ がシアノ基、水素原子またはC₁ - 6 アルキル基である前記<1>~<17>いずれか1記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物；

<19>前記<1>記載の化合物を含有してなるジペプチジルペプチダーゼI V 阻害剤；

<20>前記<1>記載の化合物と製剤化補助剤からなる医薬組成物；

<21>前記<1>記載の化合物を含有してなる糖尿病疾患の予防または治療剤；

<22>前記<1>記載の化合物を含有してなる糖尿病、肥満、高脂血症、AIDS、骨粗鬆症、消化管障害、血管新生、不妊症、炎症性疾患、アレルギー性疾患またはガンの予防または治療剤、免疫調整剤、ホルモン調節剤あるいは抗リウマチ剤、などに関する。

【0008】

以下に、本願明細書において記載する用語、記号等の意義を説明し、本発明を詳細に説明する。

【0009】

なお、本願明細書中においては、化合物の構造式が便宜上一定の異性体を表すことがあるが、本発明には化合物の構造上生ずる総ての幾何異性体、不斉炭素に基づく光学異性体、立体異性体、互変異性体等の異性体および異性体混合物を含み、便宜上の式の記載に限定されるものではなく、いずれか一方の異性体でも混合物でもよい。従って、分子内に不斉炭素原子を有し光学活性体およびラセミ体が存在することがあり得るが、本発明においては特に限定されず、いずれの場合も含まれる。さらに結晶多形が存在することもあるが同様に限定されず、いずれ

かの結晶形単一または混合物であってもよく、また、無水物であっても水和物であってもどちらでもよい。

また、本発明化合物が生体内で酸化、還元、加水分解、抱合などの代謝を受けてなお所望の活性を示す化合物をも包含し、さらに本発明は生体内で酸化、還元、加水分解などの代謝を受けて本発明化合物を生成する化合物をも包含する。

【0010】

本願明細書において表わされる「C₁-6アルキル基」とは、炭素数1~6個の脂肪族炭化水素から任意の水素原子を1個除いて誘導される一価の基である、炭素数1~6個の直鎖状または分枝鎖状のアルキル基を意味し、具体的には例えばメチル基、エチル基、1-プロピル基、2-プロピル基、2-メチル-1-プロピル基、2-メチル-2-プロピル基、1-ブチル基、2-ブチル基、1-ペンチル基、2-ペンチル基、3-ペンチル基、2-メチル-1-ブチル基、3-メチル-1-ブチル基、2-メチル-2-ブチル基、3-メチル-2-ブチル基、2, 2-ジメチル-1-プロピル基、1-ヘキシル基、2-ヘキシル基、3-ヘキシル基、2-メチル-1-ペンチル基、3-メチル-1-ペンチル基、4-メチル-1-ペンチル基、2-メチル-2-ペンチル基、3-メチル-2-ペンチル基、4-メチル-2-ペンチル基、2-メチル-3-ペンチル基、3-メチル-3-ペンチル基、2, 3-ジメチル-1-ブチル基、3, 3-ジメチル-1-ブチル基、2, 2-ジメチル-1-ブチル基、2-エチル-1-ブチル基、3, 3-ジメチル-2-ブチル基、2, 3-ジメチル-2-ブチル基等があげられる。

【0011】

本願明細書において表わされる「C₂-6アルケニル基」とは、炭素数2~6個の直鎖状または分枝鎖状のアルケニル基を意味し、具体的には例えばビニル基、アリル基、1-プロペニル基、1-メチルビニル基、1-ブテニル基、2-ブテニル基、3-ブテニル基、ペンテニル基、ヘキセニル基等があげられる。

【0012】

本願明細書において表わされる「C₂-6アルキニル基」とは、炭素数2~6個の直鎖状または分枝鎖状のアルキニル基を意味し、具体的には例えばエチニル基

、1-プロピニル基、2-プロピニル基、ブチニル基、ペンチニル基、ヘキシニル基等があげられる。

【0013】

本明細書中において表される「C₃-8シクロアルキル基」とは、炭素数3~8個の環状の脂肪族炭化水素基を意味し、具体的には例えば、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロヘプチル基、シクロオクチニル基などがあげられる。

【0014】

本明細書中において表わされる「C₁-6アルキレン基」とは前記定義「C₁-6アルキル基」からさらに任意の水素原子を1個除いて誘導される二価の基を意味し、具体的には例えば、メチレン基、1,2-エチレン基、2,2-エチレン基、1,3-プロピレン基、テトラメチレン基、ペンタメチレン基、ヘキサメチレン基などがあげられる。

【0015】

本明細書中において「C₁-6アルコキシ基」とは前記定義の「C₁-6アルキル基」が結合したオキシ基であることを意味し、具体的には例えばメトキシ基、エトキシ基、1-プロピルオキシ基、2-プロピルオキシ基、2-メチルー1-プロピルオキシ基、2-メチルー2-プロピルオキシ基、1-ブチルオキシ基、2-ブチルオキシ基、1-ペンチルオキシ基、2-ペンチルオキシ基、3-ペンチルオキシ基、2-メチルー1-ブチルオキシ基、3-メチルー1-ブチルオキシ基、2-メチルー2-ブチルオキシ基、3-メチルー2-ブチルオキシ基、2,2-ジメチルー1-プロピルオキシ基、1-ヘキシルオキシ基、2-ヘキシルオキシ基、3-ヘキシルオキシ基、2-メチルー1-ペンチルオキシ基、3-メチルー1-ペンチルオキシ基、4-メチルー1-ペンチルオキシ基、2-メチルー2-ペンチルオキシ基、3-メチルー2-ペンチルオキシ基、4-メチルー2-ペンチルオキシ基、2-メチルー3-ペンチルオキシ基、3-メチルー3-ペンチルオキシ基、2,3-ジメチルー1-ブチルオキシ基、3,3-ジメチルー1-ブチルオキシ基、2,2-ジメチルー1-ブチルオキシ基、2-エチルー1-ブチルオキシ基、3,3-ジメチルー2-ブチルオキシ基、2,3-ジメチル

ー2-ブチルオキシ基等があげられる。

【0016】

本明細書中において表される「C₁-6アルコキシカルボニル基」とは前記定義の「C₁-6アルコキシ基」が結合したカルボニル基であることを意味し、具体的には例えば、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、1-プロピルオキシカルボニル基、2-プロピルオキシカルボニル基、2-メチル-1-プロピルオキシカルボニル基、2-メチル-2-プロピルオキシカルボニル基等があげられる。

【0017】

本明細書中において表される「C₁-6アルキルチオ基」とは前記定義の「C₁-6アルキル基」が結合したチオ基であることを意味し、具体的には例えばメチルチオ基、エチルチオ基、1-プロピルチオ基、2-プロピルチオ基、2-メチル-1-プロピルチオ基、2-メチル-2-プロピルチオ基、1-ブチルチオ基、2-ブチルチオ基、1-ペンチルチオ基、2-ペンチルチオ基、3-ペンチルチオ基、2-メチル-1-ブチルチオ基、3-メチル-1-ブチルチオ基、2-メチル-2-ブチルチオ基、3-メチル-2-ブチルチオ基、2, 2-ジメチル-1-プロピルチオ基、1-ヘキシルチオ基、2-ヘキシルチオ基、3-ヘキシルチオ基、2-メチル-1-ペンチルチオ基、3-メチル-1-ペンチルチオ基、4-メチル-1-ペンチルチオ基、2-メチル-2-ペンチルチオ基、3-メチル-2-ペンチルチオ基、4-メチル-2-ペンチルチオ基、2-メチル-3-ペンチルチオ基、3-メチル-3-ペンチルチオ基、2, 3-ジメチル-1-ブチルチオ基、3, 3-ジメチル-1-ブチルチオ基、2, 2-ジメチル-1-ブチルチオ基、2-エチル-1-ブチルチオ基、3, 3-ジメチル-2-ブチルチオ基、2, 3-ジメチル-2-ブチルチオ基等があげられる。

【0018】

本明細書中において表わされる「ハロゲン原子」とは、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子を意味する。

【0019】

本明細書中において表される「ヘテロ原子」とは、硫黄原子、酸素原子または窒

素原子を意味する。

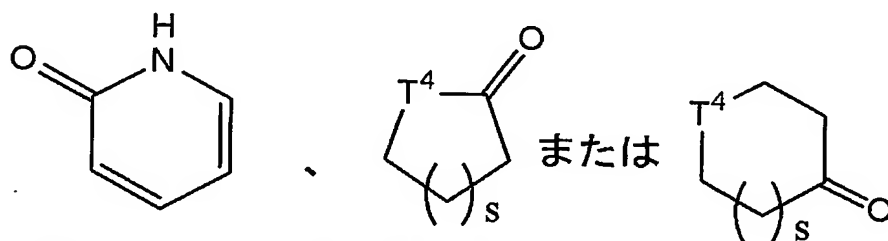
【0020】

本明細書中において表わされる「4～8員ヘテロ環式基」とは、

- ①環式基の環を構成する原子の数が4ないし8であり、
- ②環式基の環を構成する原子中に1から2個のヘテロ原子を含有し、
- ③環中に二重結合を1～2個含んでいてもよく
- ④環中にカルボニル基を1～3個含んでいてもよい
- ⑤単環式である非芳香族性の環式基を意味する。

この「4～8員ヘテロ環式基」における「4～8員ヘテロ環」とは具体的には例えば、ピロリジン環、ピペリジン環、アゼパン環、テトラヒドロフラン環、テトラヒドロピラン環、モルホリン環、チオモルホリン環、ピペラジン環、チアゾリジン環、ジオキサン環、イミダゾリン環、チアゾリン環、アゼチジン環、式

【化17】



(式中、sは1～3の整数を意味し、T⁴はメチレン基、酸素原子または式-N T⁵- (式中、T⁵は水素原子またはC₁-6アルキル基を意味する。)で表わされる基を意味する。)で表わされる環などが挙げられ、「4～8員ヘテロ環式基」とは、この「4～8員ヘテロ環」から任意の位置の水素原子を1個除いて誘導される一価の基を意味する。当該「4～8員ヘテロ環式基」として好ましくは1-ピロリジニル基、1-モルフォニル基、1-ピペリジニル基またはジヒドロフラン-2-オン-1-イル基である。

【0021】

本明細書中において表される「C₆-10アリール基」とは、炭素数6～10の芳香族性の炭化水素環式基をいい、具体的には例えば、フェニル基、1-ナフチル基、2-ナフチル基などがあげられる。

【0022】

本明細書中において表される「5～10員ヘテロアリール基」とは、環式基の環を構成する原子の数が5ないし10であり、環式基の環を構成する原子中に1から複数個のヘテロ原子を含有する芳香族性の環式基を意味する。この「5～10員ヘテロアリール基」における

「5～10員芳香族ヘテロ環」とは、環式基の環を構成する原子の数が5ないし10であり、環式基の環を構成する原子中に1から複数個のヘテロ原子を含有する芳香族性の環を意味し、具体的には例えば、ピリジン環、チオフェン環、フラン環、ピロール環、オキサゾール環、イソキサゾール環、チアゾール環、イソチアゾール環、イミダゾール環、トリアゾール環、ピラゾール環、フラザン環、チアジアゾール環、オキサジアゾール環、ピリダジン環、ピリミジン環、ピラジン環、インドール環、イソインドール環、インダゾール環、クロメン環、キノリン環、イソキノリン環、シンノリン環、キナゾリン環、キノキサリン環、ナフチリジン環、フタラジン環、プリン環、プテリジン環、チエノフラン環、イミダゾチアゾール環、ベンゾフラン環、ベンゾチオフェン環、ベンズオキサゾール環、ベンズチアゾール環、ベンズチアジアゾール環、ベンズイミダゾール環、イミダゾ[1,2-a]ピリジン環、ピロロピリジン環、ピロロピリミジン環、ピリドピリミジン環などがあげられる。「5～10員ヘテロアリール基」とは、この「5～10員芳香族ヘテロ環」から任意の位置の水素原子を1個除いて誘導される一価の基を意味する。

【0023】

本明細書中において表わされる「C₆～10アリールC₁～6アルキル基」とは前記定義「C₁～6アルキル基」中の任意の水素原子を、前記定義「C₆～10アリール基」で置換した基を意味し、具体的には例えば、ベンジル基、フェネチル基、3-フェニル-1-プロピル基などがあげられる。

【0024】

本明細書中において表わされる「5～10員ヘテロアリールC₁～6アルキル基」とは前記定義「C₁～6アルキル基」中の任意の水素原子を、前記定義「5～10員ヘテロアリール基」で置換した基を意味し、具体的には例えば、2-ピリ

ジルメチル基、2-チエニルメチル基などがあげられる。

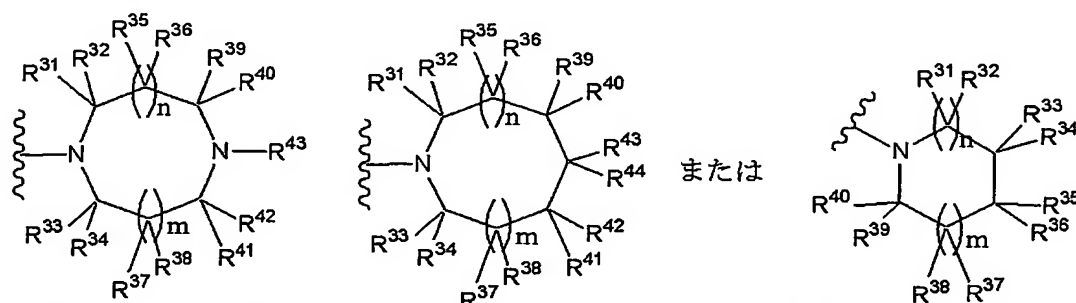
【0025】

本明細書中において表わされる「環中1または2個の窒素原子を含む単環式または二環式である6～12員複素環」とは、

- ①環式基の環を構成する原子の数が6ないし12であり、
- ②環式基の環を構成する原子中に1または2個の窒素原子を含有し、
- ③単環式または二環式である非芳香族性の環式基を意味する。

具体的には、式

【化18】



(式中、 n および m はそれぞれ独立して0または1を意味する。 R_{31} ないし R_{44} は、それぞれ独立して「置換基を有していてもよい」で表わされる基から選ばれる基を意味する。 R_{31} ないし R_{44} におけるいずれか2つは一緒になってC1-6アルキレン基を形成してもよい。)で表わされる基を意味する。

【0026】

本明細書中において表される「置換基を有していてもよい」とは、「置換可能な部位に、任意に組み合わせて1または複数個の置換基を有していてもよい」と同意義である。当該置換基とは具体的には例えば、

- (1) ハロゲン原子、
- (2) 水酸基、
- (3) チオール基、
- (4) ニトロ基、
- (5) シアノ基、
- (6) ホルミル基、
- (7) カルボキシ基、

(8) トリフルオロメチル基、

(9) アミノ基；

(10) 式-T²-T³ (式中、T²は、単結合、C₁-6アルキレン基、酸素原子、硫黄原子、スルフィニル基、スルホニル基、カルボニル基、式-O-CO-、式-CO-O-、式-NR^T-、式-CO-NR^T-、式-NR^T-CO-、式-SO₂-NR^T-または式-NR^T-SO₂-で表わされる基を意味し、T³およびR^Tは、それぞれ独立して水素原子、C₁-6アルキル基、C₁-6アルコキシ基、C₃-8シクロアルキル基、C₂-6アルケニル基、C₂-6アルキニル基、C₆-10アリール基、5~10員ヘテロアリール基、4~8員ヘテロ環式基を意味する。ただし、T³およびR^Tはそれぞれ独立して下記置換基T群からなる群から選ばれる1~3個の基を有していてもよい。

<置換基T群>

置換基T群は、水酸基、シアノ基、ハロゲン原子、C₁-6アルキル基、C₃-8シクロアルキル基、C₂-6アルケニル基、C₂-6アルキニル基、C₆-10アリール基、5~10員ヘテロアリール基、4~8員ヘテロ環式基、C₁-6アルコキシ基およびC₁-6アルキルチオ基で表わされる基からなる群。)で表わされる基など置換基をあげることができる。

【0027】

本発明における「塩」としては、例えば、無機酸との塩、有機酸との塩、無機塩基との塩、有機塩基との塩、酸性または塩基性アミノ酸との塩などが挙げられ、中でも薬学的に許容される塩が好ましい。

無機酸との塩の好ましい例としては、例えば、塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸などとの塩が挙げられ、有機酸との塩の好ましい例としては、例えば酢酸、コハク酸、フマル酸、マレイン酸、酒石酸、クエン酸、乳酸、ステアリン酸、安息香酸、メタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸などとの塩があげられる。

無機塩基との塩の好ましい例としては、例えばナトリウム塩、カリウム塩などのアルカリ金属塩、カルシウム塩、マグネシウム塩などのアルカリ土類金属塩、アルミニウム塩、アンモニウム塩などがあげられる。有機塩基との塩の好ましい例としては、例えばジエチルアミン、ジエタノールアミン、メグルミン、N,N'-ジ

ベンジルエチレンジアミンなどとの塩があげられる。

酸性アミノ酸との塩の好ましい例としては、例えばアスパラギン酸、グルタミン酸などとの塩が挙げられ、塩基性アミノ酸との塩の好ましい例としては、例えばアルギニン、リジン、オルニチンなどとの塩があげられる。

【0028】

[一般合成方法]

本発明にかかる前記式 (I) で表わされる化合物の代表的な製造法について以下に示す。

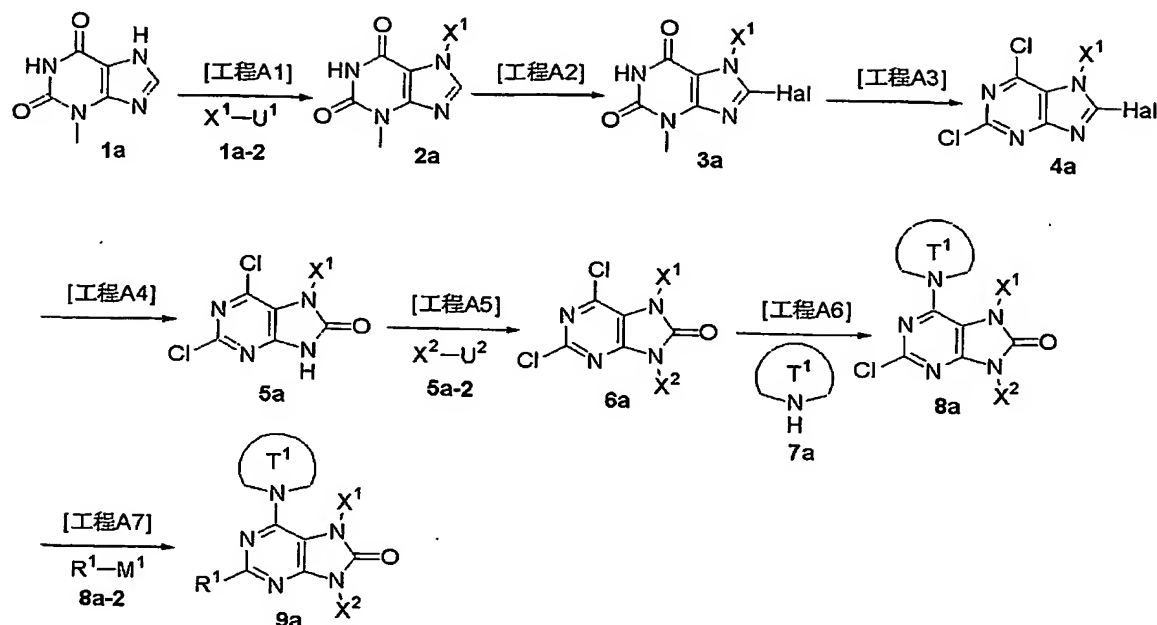
【0029】

以下、製造方法における各記号の意味について説明する。 R^1 、 X^1 、 X^2 および T^1 は、前記定義と同意義を意味する。 U^1 は塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子、メタンスルフォニルオキシ基、p-トルエンスルフォニルオキシ基、-B(OH)₂、4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボラン-2-イル基、式-Sn(R^z)₃(式中、R^zはC₁-6アルキル基を意味する。)で表わされる基を意味する。 U^2 は塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子、メタンスルフォニルオキシ基、p-トルエンスルフォニルオキシ基等の脱離基を意味する。 Hal は塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子等のハロゲン原子を意味する。 M^1 は水素原子、ナトリウム原子、カリウム原子、リチウム原子、-MgCl、-MgBr、-Sn(R^z)₃(式中、R^zは前記定義と同意義を意味する。)などを意味する。

【0030】

製造方法A

【化19】



【0031】

[工程A1]

化合物(1a) [CAS No. 1076-22-8]と化合物(1a-2)を置換反応させることにより、化合物(1a)の7位のアミノ基に置換基を導入し、化合物(2a)を得る工程である。

化合物(1a-2)が、式 X^1-U^1 (式中、 X^1 および U^1 は前記定義とそれぞれ同意義を意味する)で表わされる求電子試薬、具体的にはヨードメタン、ヨードエタン、ヨードプロパン、ベンジルブロミド等のアルキルハライド、アリルブロミド、1-ブロモ-3-メチル-2-ブテン等のアルケニルハライド、またはプロパルギルブロミド、1-ブロモ-2-ブチン等のアルキニルハライドなどである場合、以下の条件で反応を行うことができる。

置換反応の反応条件としては、特に制限されるものではないが、例えばジメチルスルホキシド、N,N-ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドン、1,4-ジオキサン、テトラヒドロフラン、トルエン等の溶媒中、水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸リチウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、水素化リチウム、水素化ナトリウム、水素化カリウム、ブチルリチウム、メチルリチウム、リチウムビストリメチルシリルアミド、ナトリ

ウムビストリメチルシリルアミド、カリウムビストリメチルシリルアミド等の塩基の存在下、0℃から150℃の温度で、反応を行うことができる。

【0032】

導入するX¹が置換基を有していてもよいC₆—10アリール基または置換基を有していてもよい5～10員ヘテロアリール基の場合、化合物(1a-2)としては、具体的に例えば、アリールボロン酸または、ヘテロアリールボロン酸などを用いて反応を行うことができる。

この場合、ジクロロメタン、クロロホルム、1,4-ジオキサン、テトラヒドロフラン、トルエン、ピリジン、N,N-ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドン等の溶媒中、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、N,N-ジメチルアミノピリジン等の塩基および、酢酸銅(II)、トリフルオロ酢酸銅(II)、塩化銅(II)、ヨウ化銅(II)等の銅触媒の存在下、0℃から150℃の温度で、反応を行うことができる。

【0033】

[工程A2]

化合物(2a)にハロゲン化剤を反応させ、化合物(3a)を得る工程である。

ハロゲン化剤としては、具体的には例えば、N-クロロコハク酸イミド、N-ブロモコハク酸イミド、N-ヨードコハク酸イミド等をあげることができる。

ハロゲン化の反応条件としては、特に制限されるものではないが、アセトニトリル、N,N-ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドン、1,4-ジオキサン、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタン等の溶媒中、0℃から150℃の温度で、反応を行うことができる。

【0034】

[工程A3]

化合物(3a)をクロル化して、化合物(4a)を得る工程である。

反応条件としては特に制限されるものではないが、化合物(3a)およびオキシ塩化リン、五塩化リンまたはその混合物を溶媒中、もしくは無溶媒で0℃から150℃の温度で反応を行うことができる。溶媒としては、例えばトルエン、ア

セトニトリル、ジクロロエタン等を用いることができる。

【0035】

[工程A4]

化合物(4a)の加水分解反応により、化合物(5a)を得る工程である。

酢酸ナトリウム、炭酸カリウム、水酸化ナトリウムなどの塩基を用い、ジメチルスルホキシド、N-メチルピロリドン、テトラヒドロフランまたは水などの溶媒あるいはこれらの混合溶媒中、0℃から150℃で反応を行うことができる。

【0036】

[工程A5]

化合物(5a)と化合物(5a-2)を置換反応させることにより、化合物(6a)を得る工程である。なお、X²が水素原子の場合、この工程は省くことができる。

化合物(5a-2)としては、式X²-U²(式中、X²およびU²は前記定義とそれぞれ同意義を意味する。)で表わされるアルキルハライド等の求電子試薬であればかまわないが、好適例としては具体的には、ヨードメタン、ヨードエタン、ヨードプロパン、ベンジルブロミド等のアルキルハライド、アリルブロミド、1-ブロモ-3-メチル-2-ブテン等のアルケニルハライド、またはプロパルギルブロミド、1-ブロモ-2-ブチン等のアルキニルハライドなどをあげることができる。

置換反応の条件としては、特に制限されるものではないが、例えばジメチルスルホキシド、N, N-ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドン、1, 4-ジオキサン、テトラヒドロフラン、トルエン等の溶媒中、水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸リチウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、水素化リチウム、水素化ナトリウム、水素化カリウム、ブチルリチウム、メチルリチウム、リチウムビストリメチルシリルアミド、ナトリウムビストリメチルシリルアミド、カリウムビストリメチルシリルアミド等の塩基の存在下、0℃から150℃の温度で、反応を行うことができる。

【0037】

[工程A6]

化合物(6a)に化合物(7a)を反応させて、化合物(8a)を得る工程である。

反応条件としては、特に制限されるものではないが、例えばN, N-ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドン、メタノール、エタノール、1, 4-ジオキサン、アセトニトリル、トルエン、キシレン等の溶媒中かまたは無溶媒で、トリエチルアミン、炭酸水素ナトリウム、炭酸カリウム等の塩基の存在下、または非存在下、(6a)および(7a)を混合し、0℃から150℃の温度で、反応を行うことができる。

【0038】

[工程A7]

化合物(8a)に化合物(8a-2)を置換反応させることにより、化合物(8a)の2位に置換基を導入し、化合物(9a)を得る工程である。

化合物(8a-2)としては、式 R^1-M^1 (式中、 R^1 および M^1 は前記定義とそれぞれ同意義を意味する)で表わされる、適当な塩基の存在下もしくは非存在下で求核反応剤となりうる化合物ならかまわないが、好適例とし具体的にはメタノール、n-プロパノール、イソプロパノール、ベンジルアルコール等のアルキルアルコール類、フェノール、サリチルアミド等のアリアルアルコール類、アンモニア、メチルアミン、ジメチルアミン、ジエチルアミン等のアルキルアミン類、アニリン等のアリアルアミン類、メタンチオール、t-ブチルメルカプタン等のアルキルメルカプタン類、チオフェノール等のアリアルメルカプタン類、その他有機リチウム反応剤、グリニャール反応剤、有機銅反応剤などをあげることができる。

反応条件としては特に制限されるものではないが、アセトニトリル、N, N-ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドン、1, 4-ジオキサン、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタン、メタノール、エタノール等の溶媒中、水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸リチウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、水素化リチウム、水素化ナトリウム、水素化カリウム、ブチルリチウム、メチルリチウム、リチウムビストリメチルシリルアミド、ナトリウムビストリメチルシリルアミド、カリウムビストリメチルシリルアミ

ド等の塩基の存在下、または非存在下 0℃から 150℃の温度で反応を行うことができる。

【0039】

またパラジウム触媒等の遷移金属触媒存在下、化合物 (8a-2) として M1 が MgCl、MgBr、Sn(R^Z)₃ (式中、R^Z は前記定義と同意義を意味する) などである化合物を用いて、化合物 (8a) と反応させ、化合物 (9a) を得ることができる。反応条件としては特に制限されるものではないが、アセトニトリル、N, N-ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドン、1, 4-ジオキサン、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタン、メタノール、エタノール等の溶媒中、水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸リチウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、水素化リチウム、水素化ナトリウム、水素化カリウム、リン酸カリウム、リチウムビストリメチルシリルアミド、ナトリウムビストリメチルシリルアミド、カリウムビストリメチルシリルアミド、トリエチルアミン等の塩基、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム、酢酸パラジウム、ジベンジリデンアセトンパラジウム等のパラジウム触媒、オルトトリルホスフィン、ジフェニルフォスフィノフェロセン等の有機リン系リガンド、ヨウ化銅等の金属塩の存在下、0℃から 150℃の温度で作用させて、反応を行うことができる。

【0040】

尚、[工程 A6] において、例えば t-ブトキシカルボニル基のような保護基により保護されたアミノ基を有する化合物 (7a) を導入した場合、続いて脱保護を行う。脱保護反応の条件については、用いた保護基によって方法は異なるが、例えば t-ブトキシカルボニル基の場合は、無水塩化水素メタノール溶液、無水塩化水素エタノール溶液、無水塩化水素ジオキサン溶液、トリフルオロ酢酸、ギ酸等を用いて脱保護することができる。

【0041】

以上が本発明にかかる化合物 (I) の製造方法の代表例であるが、本発明化合物の製造における原料化合物・各種試薬は、塩や水和物を形成していてもよく、いずれも出発原料、使用する溶媒等により異なり、また反応を阻害しない限りにお

いて特に限定されない。用いる溶媒についても、出発原料、試薬等により異なり、また反応を阻害せず出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定されないことは言うまでもない。本発明に係る化合物 (I) がフリー体として得られる場合、前記の化合物 (I) が形成していてもよい塩またはそれらの水和物の状態に常法に従って変換することができる。

本発明に係る化合物 (I) が化合物 (I) の塩または化合物 (I) の水和物として得られる場合、前記の化合物 (I) のフリー体に常法に従って変換することができる。

また、本発明に係る化合物 (I) について得られる種々の異性体 (例えば幾何異性体、不斉炭素に基づく光学異性体、回転異性体、立体異性体、互変異性体、等) は、通常分離手段、例えば再結晶、ジアステレオマー塩法、酵素分割法、種々のクロマトグラフィー (例えば薄層クロマトグラフィー、カラムクロマトグラフィー、ガスクロマトグラフィー、等) を用いることにより精製し、単離することができる。

【0042】

本発明にかかる化合物もしくはその塩またはそれらの水和物は、慣用されている方法により錠剤、散剤、細粒剤、顆粒剤、被覆錠剤、カプセル剤、シロップ剤、トローチ剤、吸入剤、坐剤、注射剤、軟膏剤、眼軟膏剤、点眼剤、点鼻剤、点耳剤、パップ剤、ローション剤等として製剤化することができる。製剤化には通常用いられる賦形剤、結合剤、滑沢剤、着色剤、矯味矯臭剤や、および必要により安定化剤、乳化剤、吸収促進剤、界面活性剤、pH調製剤、防腐剤、抗酸化剤などを使用することができ、一般に医薬品製剤の原料として用いられる成分を配合して常法により製剤化される。例えば経口製剤を製造するには、本発明にかかる化合物またはその薬理学的に許容される塩と賦形剤、さらに必要に応じて結合剤、崩壊剤、滑沢剤、着色剤、矯味矯臭剤などを加えた後、常法により散剤、細粒剤、顆粒剤、錠剤、被覆錠剤、カプセル剤等とする。これらの成分としては例えば、大豆油、牛脂、合成グリセライド等の動植物油；流動パラフィン、スクワラン、固形パラフィン等の炭化水素；ミリスチン酸オクチルドデシル、ミリスチン酸イソプロピル等のエステル油；セトステアリルアルコール、ベヘニルアルコ

ール等の高級アルコール；シリコン樹脂；シリコン油；ポリオキシエチレン脂肪酸エステル、ソルビタン脂肪酸エステル、グリセリン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレン硬化ひまし油、ポリオキシエチレンポリオキシプロピレンブロックコポリマー等の界面活性剤；ヒドロキシエチルセルロース、ポリアクリル酸、カルボキシビニルポリマー、ポリエチレングリコール、ポリビニルピロリドン、メチルセルロースなどの水溶性高分子；エタノール、イソプロパノールなどの低級アルコール；グリセリン、プロピレングリコール、ジプロピレングリコール、ソルビトールなどの多価アルコール；グルコース、ショ糖などの糖；無水ケイ酸、ケイ酸アルミニウムマグネシウム、ケイ酸アルミニウムなどの無機粉体、精製水などがあげられる。賦形剤としては、例えば乳糖、コーンスターチ、白糖、ブドウ糖、マンニトール、ソルビット、結晶セルロース、二酸化ケイ素などが、結合剤としては、例えばポリビニルアルコール、ポリビニルエーテル、メチルセルロース、エチルセルロース、アラビアゴム、トラガント、ゼラチン、シェラック、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ポリビニルピロリドン、ポリプロピレングリコール・ポリオキシエチレン・ブロックポリマー、メグルミンなどが、崩壊剤としては、例えば澱粉、寒天、ゼラチン末、結晶セルロース、炭酸カルシウム、炭酸水素ナトリウム、クエン酸カルシウム、デキストリン、ペクチン、カルボキシメチルセルロース・カルシウム等が、滑沢剤としては、例えばステアリン酸マグネシウム、タルク、ポリエチレングリコール、シリカ、硬化植物油等が、着色剤としては医薬品に添加することが許可されているものが、矯味矯臭剤としては、ココア末、ハッカ脳、芳香散、ハッカ油、竜脳、桂皮末等が用いられる。これらの錠剤・顆粒剤には糖衣、その他必要により適宜コーティングすることはもちろん差支えない。また、シロップ剤や注射用製剤等の液剤を製造する際には、本発明にかかる化合物またはその薬理学的に許容される塩に pH 調整剤、溶解剤、等張化剤などと、必要に応じて溶解補助剤、安定化剤などを加えて、常法により製剤化する。外用剤を製造する際の方法は限定されず、常法により製造することができる。すなわち製剤化にあたり使用する基剤原料としては、医薬品、医薬部外品、化粧品等に通常使用される各種原料を用いることが可能である。使用する

る基剤原料として具体的には、例えば動植物油、鉱物油、エステル油、ワックス類、高級アルコール類、脂肪酸類、シリコン油、界面活性剤、リン脂質類、アルコール類、多価アルコール類、水溶性高分子類、粘土鉱物類、精製水などの原料が挙げられ、さらに必要に応じ、pH調整剤、抗酸化剤、キレート剤、防腐防黴剤、着色料、香料などを添加することができるが、本発明にかかる外用剤の基剤原料はこれらに限定されない。また必要に応じて分化誘導作用を有する成分、血流促進剤、殺菌剤、消炎剤、細胞賦活剤、ビタミン類、アミノ酸、保湿剤、角質溶解剤等の成分を配合することもできる。なお上記基剤原料の添加量は、通常外用剤の製造にあたり設定される濃度になる量である。

【0043】

本発明にかかる化合物もしくはその塩またはそれらの水和物を投与する場合、その形態は特に限定されず、通常用いられる方法により経口投与でも非経口投与でもよい。例えば錠剤、散剤、顆粒剤、カプセル剤、シロップ剤、トローチ剤、吸入剤、坐剤、注射剤、軟膏剤、眼軟膏剤、点眼剤、点鼻剤、点耳剤、パップ剤、ローション剤などの剤として製剤化し、投与することができる。本発明にかかる医薬の投与量は、症状の程度、年齢、性別、体重、投与形態・塩の種類、疾患の具体的な種類等に応じて適宜選ぶことができる。

【0044】

投与量は患者の、疾患の種類、症状の程度、患者の年齢、性差、薬剤に対する感受性差などにより著しく異なるが、通常成人として1日あたり、約0.03-1000mg、好ましくは0.1-500mg、さらに好ましくは0.1-100mgを1日1-数回に分けて投与する。注射剤の場合は、通常約1 μ g/kg-3000 μ g/kgであり、好ましくは約3 μ g/kg-1000 μ g/kgである。

【0045】

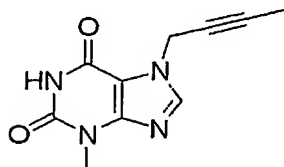
本発明にかかる化合物は、例えば以下の実施例に記載した方法により製造することができる。ただし、これらは例示的なものであって、本発明にかかる化合物は如何なる場合も以下の具体例に制限されるものではない。

【0046】

実施例 1 7-(2-ブチニル)-2-メトキシ-9-メチル-6-(ピペラジン-1-イル)-7,9-ジヒドロプリン-8-オン トリフルオロ酢酸塩

a) 7-(2-ブチニル)-3-メチル-3,7-ジヒドロプリン-2,6-ジオン

【化20】



3-メチルキサンチン[CAS No. 1076-22-8]100g、N,N-ジメチルホルムアミド1000mlの混合物に、1-ブロモ-2-ブチン55.3ml、無水炭酸カリウム84.9gを加え、室温にて18時間攪拌した。反応液に1000mlの水を加え、室温で1時間攪拌後、白色沈殿物をろ別、得られた白色固体を水、t-ブチルメチルエーテルにて洗浄し、標記化合物を112g得た。

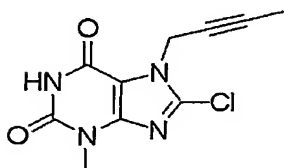
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6)

δ 1.82 (t, $J=2.2\text{Hz}$, 3H) 3.34 (s, 3H) 5.06 (q, $J=2.2\text{Hz}$, 2H) 8.12 (s, 1H) 11.16 (br.s, 1H)

【0047】

b) 7-(2-ブチニル)-8-クロロ-3-メチル-3,7-ジヒドロプリン-2,6-ジオン

【化21】



7-(2-ブチニル)-3-メチル-3,7-ジヒドロプリン-2,6-ジオン112gをN,N-ジメチルホルムアミド2200mlに溶解し、N-クロロコハク酸イミド75.3gを加え、室温にて5時間攪拌した。反応液に2200mlの水を加え、室温で1.5時間攪拌後、白色沈殿物をろ別、得られた白色固体を水、t-ブチルメチルエーテルにて洗浄し、標記化合物を117g得た。

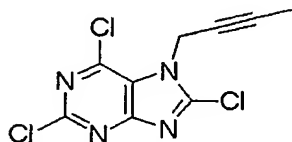
¹H-NMR(DMSO-d₆)

δ 1.78 (t, J=2.0Hz, 3H) 3.30 (s, 3H) 5.06 (q, J=2.0Hz, 2H) 11.34 (br.s, 1H)

【0048】

c) 7-(2-ブチニル)-2, 6, 8-トリクロロ-7H-プリン

【化22】



7-(2-ブチニル)-8-クロロ-3-メチル-3, 7-ジヒドロプリン-2, 6-ジオン 2.52 g、オキシ塩化リン 100 ml の混合物を 120℃にて 14 時間攪拌した。反応液を冷却した後、五塩化リン 4.15 グラムを加え、120℃にて 24 時間攪拌した。反応液を室温まで冷却した後、減圧下溶媒を留去し、残渣をテトラヒドロフランに溶解した。これを飽和炭酸水素ナトリウム水溶液に注ぎ込み、酢酸エチルにて抽出、得られた有機層を水、飽和食塩水にて洗浄した。得られた有機層を減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：ヘキサン=1：3）にて精製し、標記化合物を 2.40 g 得た。

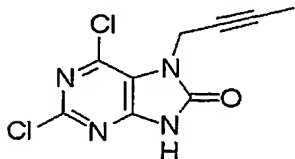
¹H-NMR(CDCl₃)

δ 1.82 (t, J=2.4Hz, 3H) 5.21 (q, J=2.4Hz, 2H)

【0049】

d) 7-(2-ブチニル)-2, 6-ジクロロ-7, 9-ジヒドロプリン-8-オン

【化23】



7-(2-ブチニル)-2, 6, 8-トリクロロ-7H-プリン 1.0 g をジメチルスルホキシド 20 ml に溶解し、酢酸ナトリウム 595 mg、炭酸水素ナ

トリウム 366 mg を加えた。室温にて 12 時間攪拌後、反応液に 1 N 塩酸水 50 ml、水を 80 ml 加えた。室温で 1 時間攪拌後、白色沈殿物をろ別、得られた白色固体を水、*t*-ブチルメチルエーテルにて洗浄し、標記化合物を 800 mg 得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆)

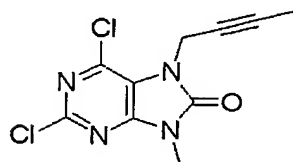
δ 1.79 (t, J=2.4Hz, 3H) 4.70 (q, J=2.4Hz, 2H) 12.95 (br.s, 1H)

MS m/e (ESI) 257 (MH⁺)

【0050】

e) 7-(2-ブチニル)-2,6-ジクロロ-9-メチル-7,9-ジヒドロプリン-8-オン

【化24】



7-(2-ブチニル)-2,6-ジクロロ-7,9-ジヒドロプリン-8-オン 435 mg を N,N-ジメチルホルムアミド 10 ml に溶解し、ヨウ化メチル 158 μl、無水炭酸カリウム 468 mg を加えた。室温にて 12 時間攪拌後、反応液に水を 50 ml 加えた。室温で 1 時間攪拌後、白色沈殿物をろ別、得られた白色固体を水、*t*-ブチルメチルエーテルにて洗浄し、標記化合物を 355 mg 得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆)

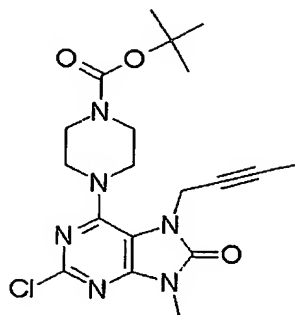
δ 1.78 (t, J=2.4Hz, 3H) 3.33 (s, 3H) 4.76 (q, J=2.4Hz, 2H)

MS m/e (ESI) 271 (MH⁺)

【0051】

f) 4-[7-(2-ブチニル)-2-クロロ-9-メチル-8-オキソ-8,9-ジヒドロ-7H-プリン-6-イル] ピペラジン-1-カルボン酸 *t*-ブチルエステル

【化25】



7-(2-ブチニル)-2,6-ジクロロ-9-メチル-7,9-ジヒドロプリン-8-オン 334 mg をアセトニトリル 5 ml に溶解し、ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル 300 mg、トリエチルアミン 190 μ l を加え、室温にて 96 時間攪拌した。反応液に 1 N 塩酸水を 3 ml、水を 10 ml 加え、酢酸エチルで抽出した。得られた有機層を減圧濃縮、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：ヘキサン=1：3）にて精製し、標記化合物を 312 mg 得た。

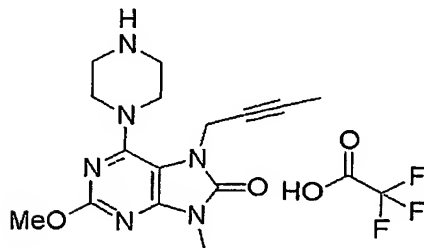
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6)

δ 1.47 (s, 9H) 1.77 (t, $J=2.4\text{Hz}$, 3H) 3.33-3.36 (m, 4H) 3.41 (s, 3H) 3.56-3.60 (m, 4H) 4.63 (q, $J=2.4\text{Hz}$, 2H)

【0052】

g) 7-(2-ブチニル)-2-メトキシ-9-メチル-6-(ピペラジン-1-イル)-7,9-ジヒドロプリン-8-オン トリフルオロ酢酸塩

【化26】



4-[7-(2-ブチニル)-2-クロロ-9-メチル-8-オキソ-8,9-ジヒドロ-7H-プリン-6-イル] ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル 8 mg をメタノール 0.5 ml に溶解し、水素化ナトリウム (60-

72%、油性) 5mgを加えた。80℃にて4時間攪拌後、反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を濃縮し、残渣をトリフルオロ酢酸に溶解し、濃縮した。残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィーにて精製し、標記化合物4.26mgを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CD₃OD)

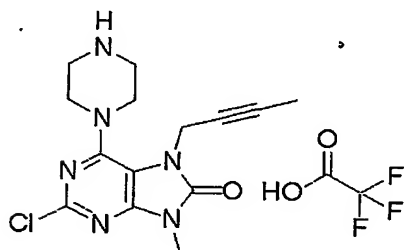
δ 1.78 (t, $J=2.4\text{Hz}$, 3H) 3.37 (s, 3H) 3.41-3.45 (m, 4H) 3.60-3.64 (m, 4H) 3.97 (s, 3H) 4.66 (q, $J=2.4\text{Hz}$, 2H)

MS m/e (ESI) 317 ($\text{MH}^+ - \text{CF}_3\text{COOH}$)

【0053】

実施例2 7-(2-ブチニル)-2-クロロ-9-メチル-6-(ピペラジ
ン-1-イル)-7,9-ジヒドロプリン-8-オン トリフルオロ酢酸塩

【化27】



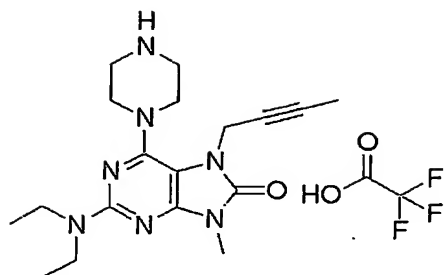
4-[7-(2-ブチニル)-2-クロロ-9-メチル-8-オキソ-8,9-ジヒドロ-7H-プリン-6-イル] ピペラジニン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル 15mgをトリフルオロ酢酸1mlに溶解し、濃縮した。残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィーにて精製し、標記化合物11.07mgを得た。

MS m/e (ESI) 321 ($\text{MH}^+ - \text{CF}_3\text{COOH}$)

【0054】

実施例3 7-(2-ブチニル)-2-ジエチルアミノ-9-メチル-6-(
ピペラジニン-1-イル)-7,9-ジヒドロプリン-8-オン トリフルオロ酢
酸塩

【化 28】



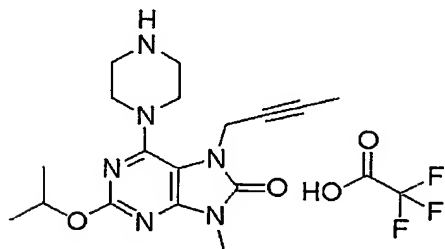
4-[7-(2-ブチニル)-2-クロロ-9-メチル-8-オキソ-8,9-ジヒドロ-7H-プリン-6-イル]ピペラジーン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル 4 mg を 1-メチル-2-ピロリドン 0.3 ml に溶解し、ジエチルアミン 50 μ l を加えた。80℃にて4時間攪拌後、反応液を濃縮した。残渣をトリフルオロ酢酸に溶解し、濃縮した。残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィーにて精製し、標記化合物 0.63 mg を得た。

MS m/e (ESI) 358 (MH⁺-CF₃COOH)

【0055】

実施例 4 7-(2-ブチニル)-2-イソプロポキシ-9-メチル-6-(ピペラジーン-1-イル)-7,9-ジヒドロプリン-8-オン トリフルオロ酢酸塩

【化 29】



4-[7-(2-ブチニル)-2-クロロ-9-メチル-8-オキソ-8,9-ジヒドロ-7H-プリン-6-イル]ピペラジーン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル 5 mg を イソプロパノール 0.5 ml に溶解し、水素化ナトリウム (60-72%、油性) 5 mg を加えた。80℃にて4時間攪拌後、反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を濃縮し、残渣をトリフルオロ酢酸に溶解し、濃縮した。残渣を逆相系高速液体クロマトグラ

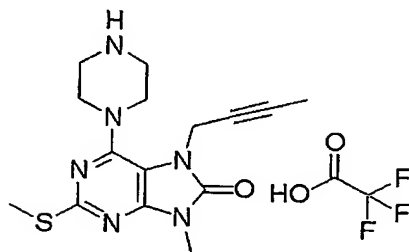
フィーにて精製し、標記化合物 1. 56 mg を得た。

MS m/e (ESI) 345 (MH⁺-CF₃COOH)

【0056】

実施例 5 7-(2-ブチニル)-2-メチルスルファニル-9-メチル-6-(ピペラジン-1-イル)-7,9-ジヒドロプリン-8-オン トリフルオロ酢酸塩

【化30】



4-[7-(2-ブチニル)-2-クロロ-9-メチル-8-オキソ-8,9-ジヒドロ-7H-プリン-6-イル]ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル 5 mg を 1-メチル-2-ピロリドン 0.3 ml に溶解し、メチルメルカプタン (30%、メタノール溶液) 50 μ l、無水炭酸カリウム 5 mg を加えた。60℃にて4時間攪拌後、反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を濃縮し、残渣をトリフルオロ酢酸に溶解し、濃縮した。残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィーにて精製し、標記化合物 1. 87 mg を得た。

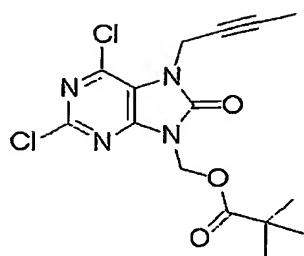
MS m/e (ESI) 333 (MH⁺-CF₃COOH)

【0057】

実施例 6 2-[7-(2-ブチニル)-2-クロロ-8-オキソ-6-(ピペラジン-1-イル)-7,8-ジヒドロプリン-9-イルメチル]ベンゾニトリル トリフルオロ酢酸塩

a) 2,2-ジメチルプロピオン酸 [7-(2-ブチニル)-2,6-ジクロロ-8-オキソ-7,8-ジヒドロプリン-9-イル]メチルエステル

【化 3 1】

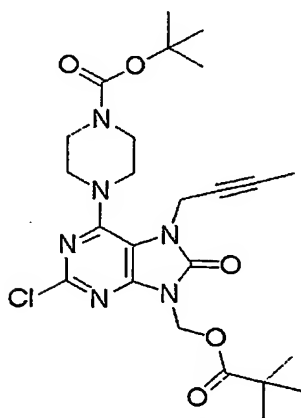


7-(2-ブチニル)-2,6-ジクロロ-7,9-ジヒドロプリン-8-オン 193 mg を N,N-ジメチルホルムアミド 2 ml に溶解し、2,2-ジメチルプロピオン酸 クロロメチルエステル 163 μ l、無水炭酸カリウム 156 mg を加えた。室温にて 18 時間攪拌後、反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を 5 ml 加え、酢酸エチルで抽出した。得られた有機層を減圧濃縮し、標記化合物を粗オイルとして 434 mg 得た。

【0058】

b) 4-[7-(2-ブチニル)-2-クロロ-9-(2,2-ジメチルプロピオニルオキシメチル)-8-オキソ-8,9-ジヒドロ-7H-プリン-6-イル] ピペラジーン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル

【化 3 2】



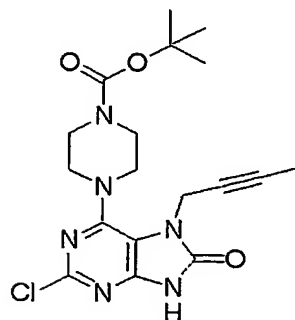
2,2-ジメチルプロピオン酸 [7-(2-ブチニル)-2,6-ジクロロ-8-オキソ-7,8-ジヒドロプリン-9-イル] メチルエステル 434 mg をアセトニトリル 4 ml に溶解し、ピペラジーン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル 325 mg、トリエチルアミン 243 μ l を加え、室温にて 22 時間攪拌した。反応液に 1 N 塩酸水を 3 ml、水を 10 ml 加え、酢酸エチルで抽出した

。得られた有機層を減圧濃縮し、標記化合物を粗オイルとして660mg得た。

【0059】

c) 4-[7-(2-ブチニル)-2-クロロ-8-オキソ-8,9-ジヒドロ-7H-プリン-6-イル] ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル

【化33】



4-[7-(2-ブチニル)-2-クロロ-9-(2,2-ジメチルプロピオニルオキシメチル)-8-オキソ-8,9-ジヒドロ-7H-プリン-6-イル] ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル665mgをメタノール5ml、テトラヒドロフラン3mlの混合溶媒に溶解し、水素化ナトリウム(60-72%、油性)61mgを加え、室温にて3時間攪拌した。反応液に1N塩酸水3mlを加え、酢酸エチルで抽出した。得られた有機層を減圧濃縮、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン=1:3)にて精製し、標記化合物を294mg得た。

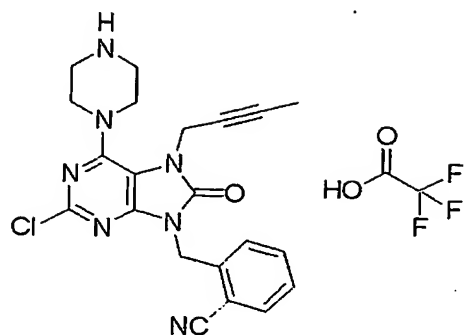
¹H-NMR(CDCl₃)

δ 1.50 (s, 9H) 1.81 (t, J=2.4Hz, 3H) 3.38-3.42 (m, 4H) 3.59-3.62 (m, 4H) 4.63 (q, J=2.4Hz, 2H)

【0060】

d) 2-[7-(2-ブチニル)-2-クロロ-8-オキソ-6-(ピペラジン-1-イル)-7,8-ジヒドロプリン-9-イルメチル]ベンゾニトリル トリフルオロ酢酸塩

【化34】



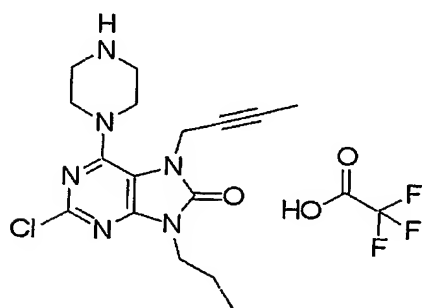
4-[7-(2-ブチニル)-2-クロロ-8-オキソ-8,9-ジヒドロ-7H-プリン-6-イル]ピペラジーン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル 8 mg を N, N-ジメチルホルムアミド 0.5 ml に溶解し、2-(プロモメチル)ベンズニトリル 8 mg、無水炭酸カリウム 5 mg を加えた。室温にて 12 時間攪拌後、反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を濃縮し、残渣をトリフルオロ酢酸に溶解し、濃縮した。残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィーにて精製し、標記化合物 4.36 mg を得た。

MS m/e (ESI) 422 (MH⁺-CF₃COOH)

【0061】

実施例 7 7-(2-ブチニル)-2-クロロ-6-(ピペラジーン-1-イル)-9-プロピル-7,9-ジヒドロプリン-8-オン トリフルオロ酢酸塩

【化35】



4-[7-(2-ブチニル)-2-クロロ-8-オキソ-8,9-ジヒドロ-7H-プリン-6-イル]ピペラジーン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル 8 mg を N, N-ジメチルホルムアミド 0.5 ml に溶解し、3-ヨードプロパン 20 μl、無水炭酸カリウム 5 mg を加えた。室温にて 12 時間攪拌後、反応液

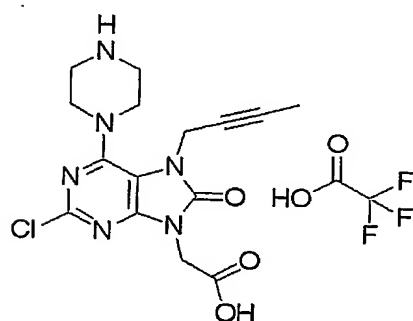
に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を濃縮し、残渣をトリフルオロ酢酸に溶解し、濃縮した。残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィーにて精製し、標記化合物 3.71 mg を得た。

MS m/e (ESI) 349 (MH⁺-CF₃COOH)

【0062】

実施例 8 [7-(2-ブチニル)-2-クロロ-8-オキソ-6-(ピペラジ
ン-1-イル)-7,8-ジヒドロプリン-9-イル]酢酸 トリフルオロ酢酸
塩

【化 36】



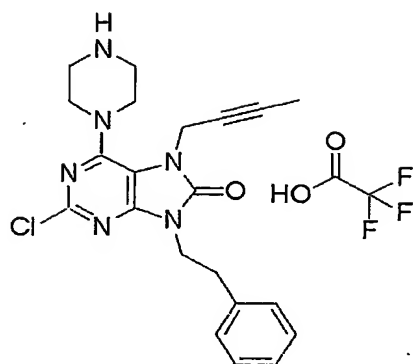
4-[7-(2-ブチニル)-2-クロロ-8-オキソ-8,9-ジヒドロ-7H-プリン-6-イル]ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル 8 mg を N,N-ジメチルホルムアミド 0.5 ml に溶解し、ブromo酢酸 t-ブチルエステル 20 μl、無水炭酸カリウム 5 mg を加えた。室温にて 12 時間攪拌後、反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を濃縮し、残渣をトリフルオロ酢酸に溶解し、濃縮した。残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィーにて精製し、標記化合物 3.55 mg を得た。

MS m/e (ESI) 365 (MH⁺-CF₃COOH)

【0063】

実施例 9 7-(2-ブチニル)-2-クロロ-9-(2-フェニルエチル)-
6-(ピペラジン-1-イル)-7,9-ジヒドロプリン-8-オン トリフル
オロ酢酸塩

【化 37】



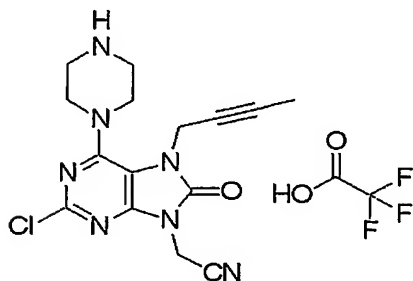
4-[7-(2-ブチニル)-2-クロロ-8-オキソ-8,9-ジヒドロ-7H-プリン-6-イル] ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル 8 mg を N, N-ジメチルホルムアミド 0.5 ml に溶解し、(2-ブロモエチル)ベンゼン 20 μ l、無水炭酸カリウム 5 mg を加えた。室温にて 12 時間攪拌後、反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を濃縮し、残渣をトリフルオロ酢酸に溶解し、濃縮した。残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィーにて精製し、標記化合物 5.12 mg を得た。

MS m/e (ESI) 411 ($MH^+ - CF_3COOH$)

【0064】

実施例 10 [7-(2-ブチニル)-2-クロロ-8-オキソ-6-(ピペラジン-1-イル)-7,8-ジヒドロプリン-9-イル] アセトニトリル トリフルオロ酢酸塩

【化 38】



4-[7-(2-ブチニル)-2-クロロ-8-オキソ-8,9-ジヒドロ-7H-プリン-6-イル] ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル 8 mg を N, N-ジメチルホルムアミド 0.5 ml に溶解し、プロモアセトニトリ

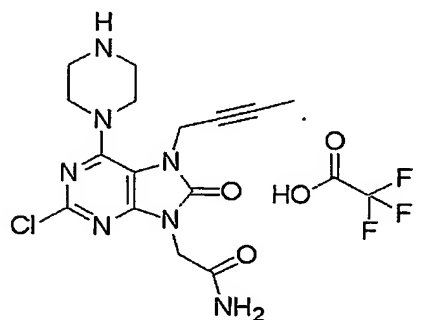
ル 20 μ l、無水炭酸カリウム 5 mg を加えた。室温にて 12 時間攪拌後、反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を濃縮し、残渣をトリフルオロ酢酸に溶解し、濃縮した。残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィーにて精製し、標記化合物 4.74 mg を得た。

MS m/e (ESI) 346 (MH⁺-CF₃COOH)

【0065】

実施例 11 2-「7-(2-ブチニル)-2-クロロ-8-オキソ-6-(ピペラジニン-1-イル)-7,8-ジヒドロプリン-9-イル」アセトアミド トリフルオロ酢酸塩

【化 39】



4-「7-(2-ブチニル)-2-クロロ-8-オキソ-8,9-ジヒドロ-7H-プリン-6-イル」ピペラジニン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル 8 mg を N,N-ジメチルホルムアミド 0.5 ml に溶解し、2-ブロモアセトアミド 5 mg、無水炭酸カリウム 5 mg を加えた。室温にて 12 時間攪拌後、反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を濃縮し、残渣をトリフルオロ酢酸に溶解し、濃縮した。残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィーにて精製し、標記化合物 4.71 mg を得た。

MS m/e (ESI) 364 (MH⁺-CF₃COOH)

【0066】

【試験例 1】

【0067】

DPP IV 阻害作用の測定

反応用緩衝液 (50mM Tris-HCl pH7.4, 0.1% BSA) にブタ腎臓より得られた DP

P-I Vを10m μ /mLになるよう溶解し、これを110 μ l添加した。さらに薬物を15 μ l添加した後、室温で20分間インキュベーションし、2mMに溶解したGly-Pro-p-nitroanilideを25 μ l（最終濃度0.33mM）加えて、酵素反応を開始した。反応時間は20分とし、1N リン酸溶液25 μ l加え、反応を停止した。この405nmにおける吸光度を測定し、酵素反応阻害率を求めIC₅₀を算出した。

【0068】

【表1】

実施例番号	IC ₅₀ (μ M)
実施例1	0.240
実施例2	0.0864
実施例3	0.325
実施例4	0.199
実施例5	0.214
実施例6	0.00292
実施例7	0.132
実施例8	0.259
実施例9	0.0148
実施例10	0.212
実施例11	0.163

【0069】

【試験例2】

正常マウスの耐糖能に対する効果 (in vivo試験)

動物: 雄性C57BL/6Nマウス (日本チャールス・リバーより購入)

方法:

[被検化合物の調整及び投与]

被検化合物は、下表に示した用量で、0.5%メチルセルロース (MC) 溶液に懸濁した。この被検化合物とNVP DPP728 (米国特許6011155号

.) の懸濁液もしくは、溶媒対照群である 0.5%MC 溶液を 10 mL/kg の容量で経口投与し、その 30 分後に、グルコース溶液を 10 mL/kg の容量で経口投与した。グルコースは、2 g/kg の用量で経口投与した。

【0070】

[採血および血糖値の測定]

被検物質および NVP DPP 728 の投与直前とグルコース溶液の投与直前および投与後 30、60、120 分後に、無麻酔下でマウスの尾静脈を剃刀で傷つけわずかに出血させる。血液 10 μ L を採取し、直ちに 0.6 M 過塩素酸 140 μ L に混合する。遠心分離 (1500 g、10 分、4 $^{\circ}$ C、冷却遠心機 GS-6 KR、ベックマン (株)) して得た上清中のグルコースをグルコース CII テストワコー (和光純薬工業) を用いて測定した。

【0071】

結果:

0.5% MC 溶液、NVP DPP 728 及び被検化合物の各投与群について、グルコース投与時から 120 分後までの血糖一時間曲線下面積 (AUC_{0-120} ; Area Under the Curve) を算出した。0.5%MC 溶液投与群の AUC_{0-120} を 100%、NVP DPP 728 (10 mg/kg) 投与群の AUC_{0-120} を 0% としたときの、被検化合物の耐糖能改善度を以下の式で計算した。

【0072】

耐糖能改善度 (%) = (被検化合物の AUC_{0-120} - NVP DPP 728 (10 mg/kg) 投与群の AUC_{0-120}) / (0.5% MC 溶液投与群の AUC_{0-120} - NVP DPP 728 (10 mg/kg) 投与群の AUC_{0-120}) X 100

この % 値が低いほど耐糖能改善が良いことを示す。

【0073】

本発明化合物である新規 1, 3 ジヒドロイミダゾール縮合環化合物の中から、上記の *in vivo* 実験によって、経口投与により、1~10 (mg/kg) の投与量で、正常マウスの耐糖能に対して明確な効果を見出すことができた。

【発明の効果】

本発明により、D P P I V 阻害作用を示す 1, 3 ジヒドロイミダゾール縮合環化合物を提供することができた。

したがって本発明における 1, 3 ジヒドロイミダゾール縮合環化合物は、例えば糖尿病治療剤、肥満治療剤、高脂血症治療剤、A I D S 治療剤、骨粗鬆症治療剤、消化管障害治療剤、血管新生治療剤、不妊症治療剤、抗炎症剤、抗アレルギー剤、免疫調整剤、ホルモン調節剤、抗リウマチ剤、ガン治療剤等の治療・予防剤として有用である。

また経口投与による薬効を確認するため、耐糖能改善作用を指標とした試験をおこない、経口有効性を確認し、医薬としての有用性を見いだした。

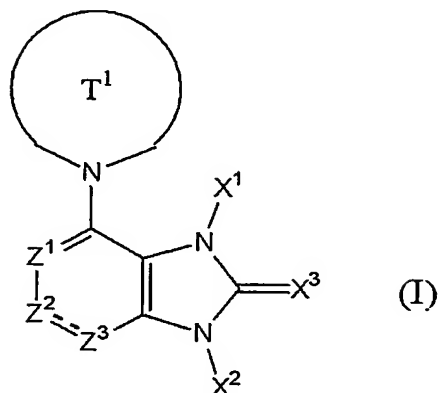
【書類名】 要約書

【要約】

【課題】 優れた DPP IV 阻害作用を示す新規化合物の提供。

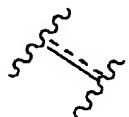
【解決手段】 一般式

【化 1】



〔式中、 T^1 は環中 1 または 2 個の窒素原子を含む置換基を有していてもよい単環式または二環式である 4 ～ 12 員複素環を意味する；式

【化 2】



は二重結合または単結合を意味する； X^3 は、酸素原子または硫黄原子を意味する； X^1 は、置換基を有していてもよい C_{2-6} アルキニル基などを意味する； Z^1 は、窒素原子または式 $-CR^3=$ を意味する； Z^2 および Z^3 は、それぞれ独立して窒素原子、式 $-CR^1=$ 、カルボニル基または式 $-NR^2-$ を意味する； R^1 、 R^2 、 R^3 および X^2 はそれぞれ独立して置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基などを意味する。〕で表わされる化合物またはその塩もしくはそれらの水和物。

【選択図】 なし

【書類名】 補正書
【整理番号】 EP02YTL041
【提出日】 平成15年11月28日
【あて先】 特許庁長官殿
【事件の表示】
【出願番号】 特願2002-352186
【補正をする者】
【識別番号】 000000217
【氏名又は名称】 エーザイ株式会社
【代理人】
【識別番号】 100102978
【弁理士】
【氏名又は名称】 清水 初志
【手続補正1】
【補正対象書類名】 特許願
【補正対象項目名】 発明者
【補正方法】 変更
【補正の内容】
【発明者】
【住所又は居所】 茨城県つくば市松代4-9-10 ライフスクエア手代木F-205
【氏名】 吉良 和信
【発明者】
【住所又は居所】 茨城県土浦市乙戸南2-20-22
【氏名】 クラーク リチャード
【発明者】
【住所又は居所】 茨城県鹿島郡神栖町知手中央3-4-30 グラシアスメルシー202号
【氏名】 吉川 誠二
【発明者】
【住所又は居所】 茨城県つくば市天久保2丁目23-5 メゾン学園302
【氏名】 上原 泰介

認定・付加情報

特許出願の番号	特願 2002-352186
受付番号	50301962573
書類名	手続補正書
担当官	関 浩次 7475
作成日	平成16年 3月 4日

<認定情報・付加情報>

【補正をする者】

【識別番号】

000000217

【住所又は居所】

東京都文京区小石川4丁目6番10号

【氏名又は名称】

エーザイ株式会社

【代理人】

申請人

【識別番号】

100102978

【住所又は居所】

茨城県土浦市卸町1-1-1 関鉄つくばビル6

階 清水国際特許事務所

【氏名又は名称】

清水 初志

【書類名】 補正書
【整理番号】 EP02YTL041
【提出日】 平成16年 3月 1日
【あて先】 特許庁長官殿
【事件の表示】
【出願番号】 特願2002-352186
【補正をする者】
【識別番号】 000000217
【氏名又は名称】 エーザイ株式会社
【代理人】
【識別番号】 100102978
【弁理士】
【氏名又は名称】 清水 初志

【手続補正1】
【補正対象書類名】 手続補正書
【補正対象書類提出日】 平成15年11月28日
【補正対象項目名】 その他
【補正方法】 追加
【補正の内容】
【その他】

本補正書で補正する理由は、発明者を、「吉良 和信」「クラーク リチャード」「吉川 誠二」「上原 泰介」の4名を記載すべきところを出願時に誤って「吉良 和信」「クラーク リチャード」「生田 博憲」「吉川 誠二」「安田 信之」「長倉 延」「山崎 一斗」「井上 敬」の8名を記載してしまった為であります。

認定・付加情報

特許出願の番号	特願 2002-352186
受付番号	50400329186
書類名	手続補正書
担当官	関 浩次 7475
作成日	平成 16 年 3 月 4 日

< 認定情報・付加情報 >

【補正をする者】

【識別番号】

000000217

【住所又は居所】

東京都文京区小石川 4 丁目 6 番 10 号

【氏名又は名称】

エーザイ株式会社

【代理人】

申請人

【識別番号】

100102978

【住所又は居所】

茨城県土浦市卸町 1-1-1 関鉄つくばビル 6

階 清水国際特許事務所

【氏名又は名称】

清水 初志

願 2 0 0 2 - 3 5 2 1 8 . 6

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号

[0 0 0 0 0 0 2 1 7]

1. 変更年月日
[変更理由]
住 所
氏 名

1 9 9 0 年 8 月 2 9 日
新規登録
東京都文京区小石川4丁目6番10号
エーザイ株式会社